

بیوشیمی

BIOCHEMISTRY

جلسه ۱: آب و بافر



برای مشاهده فیلم
کلاس اسکن کنید

تایپست

• کیان نظریگی

ویراست

• علی تمنائی فر

قالب گذار

• امین مراد

دست نویس اولیه:

• مهرانز منتظر

• لیلیا کمکی

• علی تمنائی فر

• کسره عظیمی

• مه یاس شفقتی

• شکبیا نجیبی فر

• سجاد طاهر

• دینا بخشیان

• نرگس السادات باقر

• امیرحسین سلطانی نژاد

• تینا بید

• پریا سبزه علی



@tmn۴۰۴

ترکیبات شیمیایی و گروه‌های عاملی

گروه‌های عاملی مهم در بیوشیمی

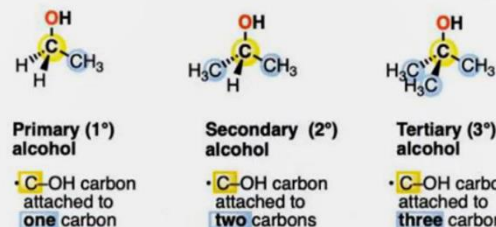
در بین عناصر جدول تناوبی، کربن (C)، هیدروژن (H)، نیتروژن (N)، اکسیژن (O)، فسفر (P) و گوگرد (S) حدود ۹۷ درصد جرم بدن موجودات زنده را تشکیل می‌دهند. گروه‌های عاملی (Functional Groups) به چینی از یک یا چند اتم خاص در یک مولکول گفته می‌شود که در واکنش‌های شیمیایی آن مولکول شرکت می‌کنند و به آن ویژگی‌های شیمیایی و گاه فیزیکی منحصر به فردی می‌بخشند.

الکل‌ها

الکل‌ها گروه هیدروکسیل (OH) دارند. الکل‌ها دارای سه درجه هستند (۱، ۲ و ۳) که بسته به تعداد کربن‌های متصل به کربن حامل گروه هیدروکسیل (OH) تعیین می‌شوند:

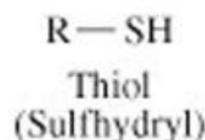
- ❖ الکل درجه ۱: کربن حامل OH به یک کربن دیگر متصل است.
- ❖ الکل درجه ۲: کربن حامل OH به دو کربن دیگر متصل است.
- ❖ الکل درجه ۳: کربن حامل OH به سه کربن دیگر متصل است.

Alcohols are classified as primary (1°), secondary (2°), or tertiary (3°) according to the number of carbons **directly** attached to the carbon bonded to the OH.



تیول (سولفیدریل)

تیول‌ها دارای گروه عاملی با همین نام (SH) هستند. اگر در گروه عاملی الکلی به جای اتم اکسیژن اتم گوگرد قرار گیرد، یک تیول (Thiol) یا سولفیدریل (Sulphydryl) خواهیم داشت که خود مانند الکل به سه درجه تقسیم می‌شود.



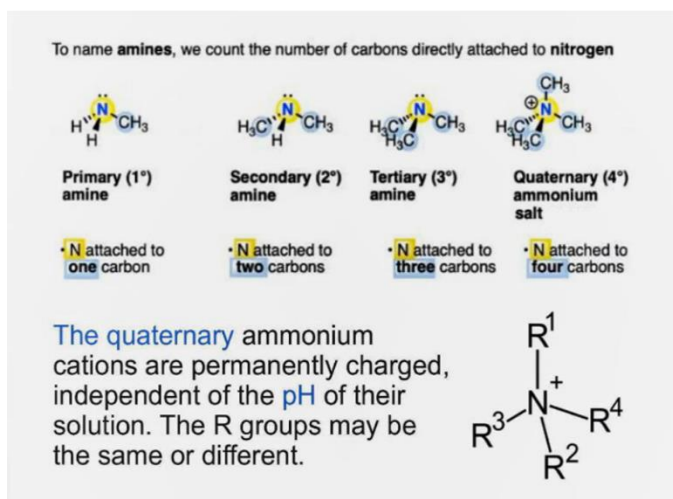
آمین‌ها

آمین‌ها بسته به تعداد کربن‌های متصل به نیتروژن گروه آمینی دارای چهار درجه (۱، ۲، ۳ و ۴) هستند:

- ❖ آمین درجه ۱ (اولیه): نیتروژن به یک کربن متصل است.
- ❖ آمین درجه ۲ (ثانویه): نیتروژن به دو کربن متصل است.
- ❖ آمین درجه ۳ (ثالثیه): نیتروژن به سه کربن متصل است.
- ❖ آمین درجه ۴ (کواترنری): نیتروژن به چهار کربن متصل بوده و بار مثبت دائمی دارد.

در بیشتر محیط‌های بیوشیمیایی آمین‌ها به صورت کاتیون‌های آمونیوم دیده می‌شوند.

To name **amines**, we count the number of carbons directly attached to **nitrogen**



Primary (1°) amine: N attached to one carbon.

Secondary (2°) amine: N attached to two carbons.

Tertiary (3°) amine: N attached to three carbons.

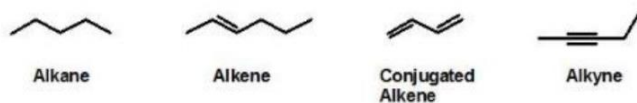
Quaternary (4°) ammonium salt: N attached to four carbons.

The quaternary ammonium cations are permanently charged, independent of the pH of their solution. The R groups may be the same or different.

$$\text{R}^1-\text{N}^+-\text{R}^2-\text{R}^3-\text{R}^4$$

آلکان‌ها، آلکین‌ها و ترکیبات آروماتیک

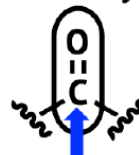
تماماً متشکل از هیدروژن و کربن هستند و ساختار آنها به شکل زیر است:



آلدهیدها و کتون‌ها

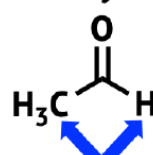
نوع دیگری از ترکیبات آلی، آلدهیدها و کتون‌ها هستند که هر دو دارای گروه کربونیل ($C=O$) می‌باشند. اگر گروه کربونیل در وسط زنجیر و بین دو گروه جانبی قرار گیرد، به آن **کتون** می‌گویند (Ketone) در انگلیسی و Cétone تلفظ فرانسوی آن است). اما اگر گروه کربونیل از یک طرف به گروه جانبی و از طرف دیگر به هیدروژن متصل باشد، به آن **آلدهید** (Aldehyde) گفته می‌شود.

carbonyl



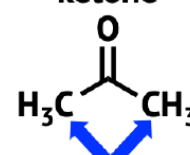
carbonyl carbon

aldehyde



carbonyl C attached to a C and an H

ketone



carbonyl C attached to two carbons

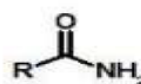
استرها، آمیدها و کربوکسیلیک اسیدها

کربوکسیلیک اسیدها گروه عاملی ($-COOH$) با نام کربوکسیل دارند و ضمن از دست دادن پروتون، اسیدهایی ضعیف هستند؛ مثل اسید استیک (سرکه).

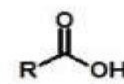
در بیشتر محیط‌های بیوشیمیایی کربوکسیلیک اسیدها به صورت آنیون‌های کربوکسیلات دیده می‌شوند.

استرها از واکنش کربوکسیلیک اسید با الکل تشکیل می‌شوند (گروه $-OH$ با $-OR$ جایگزین می‌شود).

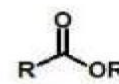
آمیدها از واکنش کربوکسیلیک اسید با آمین ساخته می‌شوند (گروه $-OH$ با $-NR_2$ جایگزین می‌شود). پیوند پپتیدی در پروتئین‌ها نیز نوعی پیوند آمیدی است و پایداری بالایی دارند.



Amide



Carboxylic Acid

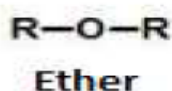


Ester

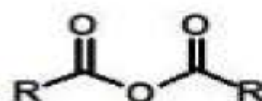
اترها و آنیدریدها

اترها دو گروه آلکیل دارند که از طریق یک اکسیژن به هم متصل‌اند ($R-O-R$).

آنیدریدها در واقع از ترکیب دو مولکول کربوکسیلیک اسید با از دست دادن یک مولکول آب ساخته می‌شوند و ساختاری به فرم ($R-CO-O-CO-R$) دارند. آنیدریدها واکنش‌پذیری بالایی دارند.

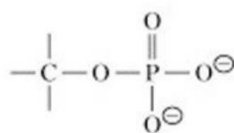


Ether

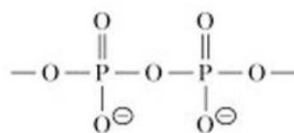


Anhydride

فسفواستر و فسفوانیدرید



Phosphate ester



Phosphoanhydride

رابطه ساختار و عملکرد مواد شیمیایی

ساختار و ساختمان مواد نشان‌دهنده عملکرد آن‌هاست. برای مثال ویتامین‌های B_9 و B_{12} ساختارهای شیمیایی متفاوت دارند و عملکرد متفاوتی نیز دارند، اما عملکردشان به یکدیگر وابسته است و در علم پزشکی با هم تجویز می‌شوند.

پیوندهای ضعیف

اغلب اتصالات بیوشیمیایی که با آن‌ها سر و کار داریم از نوع ضعیف هستند:

- ❖ پیوند یونی
- ❖ پیوند واندروالسی
- ❖ پیوند هیدروژنی
- ❖ برهم‌کنش هیدروفوبیک (در ادامه توضیح داده می‌شود).

پیوندهای قوی

پیوندهای قوی مانند پیوند کووالانسی (اشتراک الکترون بین دو اتم) نیز در ساختار بیومولکولها وجود دارند.

سؤال: مگر پیوند یونی پیوندی قوی نیست؟

درست است که در مواد یونی جامد پیوندهای یونی قوی هستند و جاذبه بین یونهای مثبت و منفی موجب حفظ ساختار آنها می شود؛ اما در علم بیوشیمی، پیوندها در محیط آبی بررسی می شوند. در محیط آبی، پیوند یونی بین کاتیون و آنیون بسیار ضعیف است و توانایی نگه داشتن دو یون در کنار هم را ندارد.

(یادداشت علمی: ثابت دی الکتریک آب ($\epsilon \approx 80$) نسبت به فضای خلاء ($\epsilon = 1$) بسیار بالاتر است. طبق قانون کولن ($F = \frac{kq_1q_2}{\epsilon r^2}$)، افزایش ϵ باعث کاهش شدید نیروی جاذبه بین دو بار الکتریکی می شود. به همین دلیل، محیط آبی قدرت پیوند یونی را به شدت تضعیف می کند.)

آب در بدن انسان

آب مایعی ضروری برای ادامه ی حیات است. به تقریب ۶۵ درصد جرم بدن را آب تشکیل می دهد که در اشکال مختلف زیر مشاهده می گردد:

۱- مایعات درون سلولی (Intracellular Fluid): حدود ۴۰ درصد

۲- مایعات برون سلولی (Extracellular Fluid): حدود ۲۵ درصد

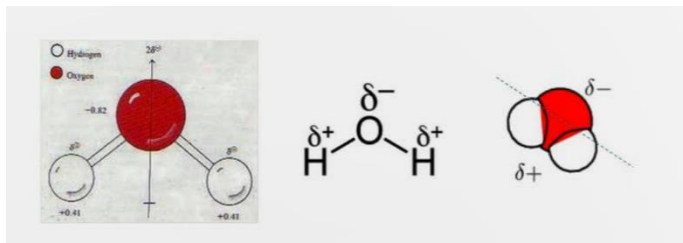
مایعات برون سلولی از آب میان بافتی (۱۵ درصد) و پلاسمای خون (۵ درصد) تشکیل شده اند.

آب بیشتر در سلولهای عصبی و عضلانی دیده می شود و سلولهای استخوانی و چربی کمترین میزان آب را دارا هستند؛ بنابراین، میزان چربی بدن با میزان آب بدن رابطه ی عکس دارد.

آب در مردان ۶۰٪ و در زنان ۵۰٪ از وزن بدن را تشکیل می دهد. در نوزادان ۸۰٪ وزن بدن آب می باشد. عوامل مختلف می توانند مقدار آب بدن افراد را تحت تاثیر قرار دهند. با افزایش سن، مقدار آب کاهش می یابد؛ در افراد پیر ممکن است ۴۰٪ از وزن بدن را آب تشکیل دهد. در افراد چاق آب کمتری وجود دارد. بدیهی است که مقدار آب بدن تحت تاثیر نوع غذای مصرف شده، دمای محیط، و شرایط فیزیولوژیکی طبیعی مثل حاملگی و شیردهی و بیماری تغییر می نماید.

ساختار مولکول آب

اکسیژن خاصیت الکترونگاتیوی بیشتری از هیدروژن دارد؛ بنابراین، الکترونهای اشتراکی به سمت اکسیژن کشیده شده و بار جزئی منفی (δ^-) در اطراف اتم اکسیژن و بار جزئی مثبت (δ^+) اطراف اتمهای هیدروژن در یک مولکول آب تشکیل می شود. جمع جبری این دو بار جزئی صفر است؛ بنابراین، مولکول آب از لحاظ الکتریکی خنثی است.



پیوند هیدروژنی در آب

به علت خاصیت الکترونگاتیوی بالای اکسیژن و تشکیل دوقطبیهای جزئی در مولکولهای آب، هنگامی که اتم هیدروژن یک مولکول بین دو اتم اکسیژن از همان مولکول و مولکول آب دیگری قرار می گیرد، جاذبه ای شکل می گیرد که باعث کنار هم نگه داشتن مولکولهای آب می شود.

این پیوند هیدروژنی ۹۰ درصد به صورت الکترواستاتیک (حاصل جاذبه بین دو قطب جزئی و قانون کولن) و ۱۰ درصد به صورت کووالانسی (اشتراک جزئی الکترونها بین اکسیژن و هیدروژن) است.

پیوند هیدروژنی، پیوندی ضعیف است و قدرت آن کمتر از ۵ درصد قدرت پیوند کووالانسی داخل مولکول آب است؛ بنابراین طول بیشتری نسبت به پیوندهای اشتراکی قوی درون مولکولی دارد.

طول عمر پیوند هیدروژنی در آب مایع بسیار کوتاه و در مرتبه پیکوثانیه است؛ بنابراین این پیوندها دائماً در حال شکسته شدن و تشکیل مجدد هستند. پیوند هیدروژنی در آب تنها در صورتی تشکیل می شود که فاصله بین دو اکسیژن بین ۰.۲۷ تا ۰.۳ نانومتر باشد.

تعداد پیوندهای هیدروژنی در آب

در حالت مایع: به طور میانگین ۳.۴ پیوند. به دلیل جنب و جوش زیاد مولکولها، در هر زمان هر مولکول آب با سه پیوند هیدروژنی به مولکولهای دیگر وصل است و پیوند چهارم در حال شکستن و تشکیل مجدد است.

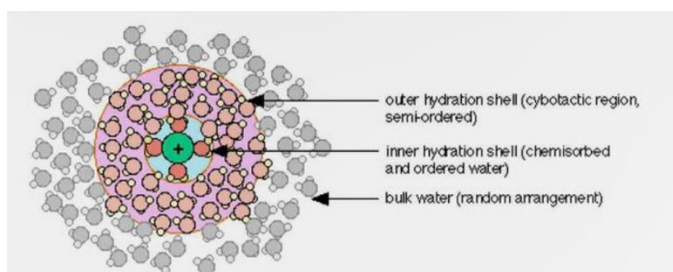
پوسته‌های هیدراسیون (Hydration Shells)

یون مثبت، اکسیژن منفی آب را جذب می‌کند و یون منفی، هیدروژن‌های مثبت آب را. این نشان می‌دهد که یک ماده می‌تواند نظم خاصی را به مولکول‌های آب اطراف خود تحمیل کند.

لایه هیدراسیون درونی (Inner Hydration Layer): در این لایه، به‌خاطر جاذبه قوی بین یون و مولکول‌های آب، توانایی حرکت چندانی ندارند. این لایه را آب منظم یا Ordered Water می‌نامیم.

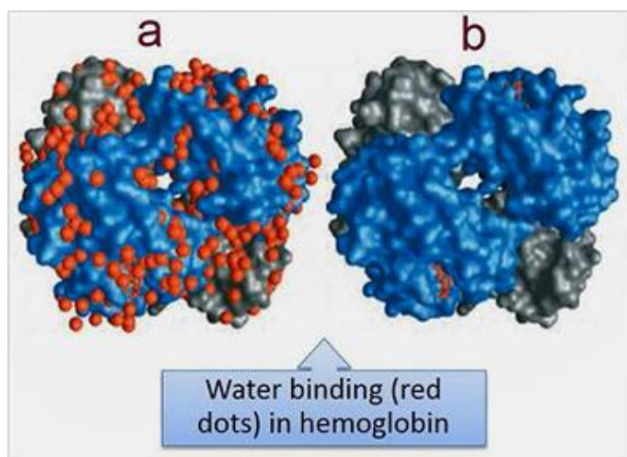
لایه هیدراسیون خارجی (Outer Hydration Layer): هر چه به لایه‌های بیرونی هیدراتاسیون نزدیک می‌شویم، جاذبه کمتر می‌شود و نظم هم کاهش می‌یابد. در این لایه آب نیمه‌منظم یا Semi-ordered داریم.

Bulk Water: در لایه آخر هیچ نظم‌ی ندارد و مثل آب خالص، مولکول‌ها به‌صورت تصادفی نسبت به هم قرار گرفته‌اند.



تأثیر آب بر مواد واردشده:

۱- افزودن به پایداری بیومولکول‌ها: مولکول‌های آب می‌توانند به موادی که به آن وارد می‌شوند ساختارهایی را تحمیل کنند و بر آن اثرات مختلفی بگذارند. برای مثال مولکول‌های آب با تأثیر بر پروتئین‌ها، هموگلوبین و DNA باعث پایداری آن‌ها می‌شود.



در آب مایع، در هر لحظه تعدادی از مولکول‌ها از طریق پیوندهای هیدروژنی، مجموعه‌ها یا توده‌های گذرا و ناپایداری را تشکیل می‌دهند که به آن‌ها Flickering Clusters گفته می‌شود. این مجموعه‌ها در یک لحظه شکل می‌گیرند و لحظه‌ای بعد فرو می‌پاشند و در جای دیگری مجموعه‌ی جدیدی تشکیل می‌شود. به دلیل وجود همین مجموعه‌ها، آب حالتی نسبتاً ژله‌ای دارد.

پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های آب مایع می‌توانند به شکل‌های مختلفی ایجاد شوند؛ این ویژگی مثلاً در روشن و خاموش کردن برخی ژن‌ها کاربرد دارد.

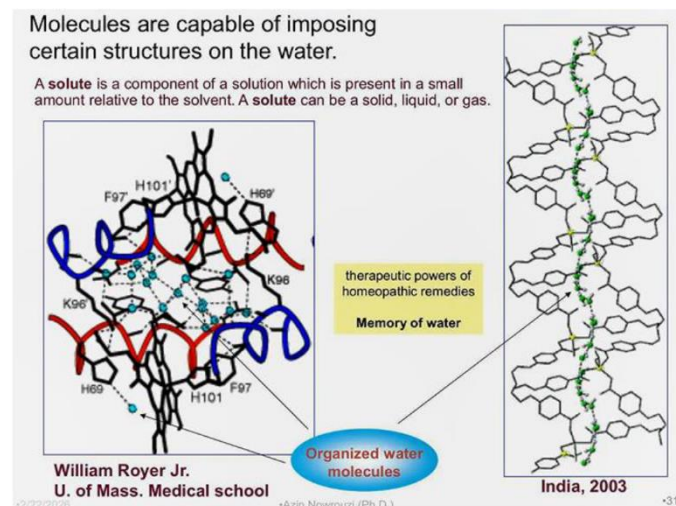
اثر متقابل مواد وارد شده به آب و مولکول‌های آب

در حالت جامد (یخ)، به‌دلیل جنب‌وجوش کمتر مولکول‌های آب در حالت جامد، مولکول‌ها به صورت شبکه‌ای منظم درآمده و پیوندهای تشکیل‌شده دیگر شکسته نمی‌شوند. هر مولکول آب با ۴ مولکول دیگر پیوند هیدروژنی برقرار می‌کند. شبکه منظم ایجادشده از مولکول‌های آب در یخ می‌تواند شکل‌های مختلفی به خود بگیرد.

(همین شبکه باز و منظم پیوندهای هیدروژنی در یخ است که تراکم یخ را کمتر از آب مایع می‌کند ($0.917 \frac{g}{cm^3}$ در برابر $1 \frac{g}{cm^3}$). این ویژگی منحصربه‌فرد علت شناور شدن یخ روی آب است.

تأثیر مواد وارد شده به آب

حضور مولکول‌های مختلف در آب باعث تغییر ساختارهای بین مولکول‌های آب می‌شود. برای مثال، مولکول‌های آب در حضور زنجیره‌های هموگلوبین به‌صورت قرینه قرار می‌گیرند.

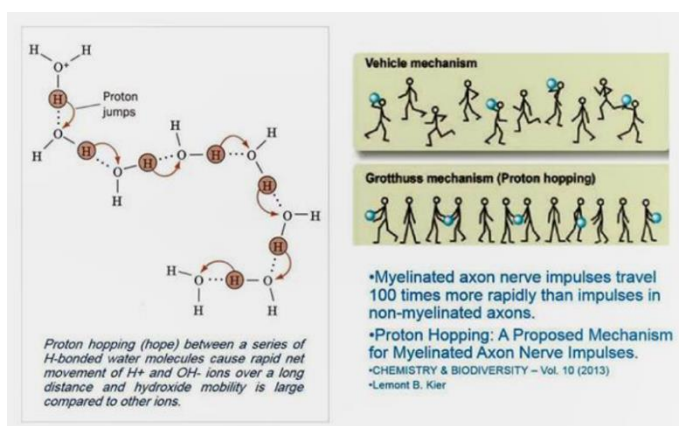


۲- عملکرد آب در فعالیت‌های بیومولکولی - پرش پروتون: در پروتئینی به نام سیتوکروم f در کلروپلاست گیاهان، پنج مولکول آب در یک کانال قرار گرفته‌اند و به عبور پروتون کمک می‌کنند. پروتون تمام مسیر را خودش طی نمی‌کند، بلکه توسط این مولکول‌های آب دست‌به‌دست می‌شود و با سرعت بیشتری از غشا عبور می‌کند. به این فرآیند پرش پروتون (Proton Hopping) می‌گویند. این مکانیسم باعث می‌شود سرعت جابجایی پروتون در مقایسه با سایر یون‌ها بسیار بالاتر باشد. یعنی وقتی یک پروتون از ابتدای مجموعه وارد می‌شود، بلادرنگ پنجمین مولکول آب انتهای کانال یک پروتون دریافت می‌کند.

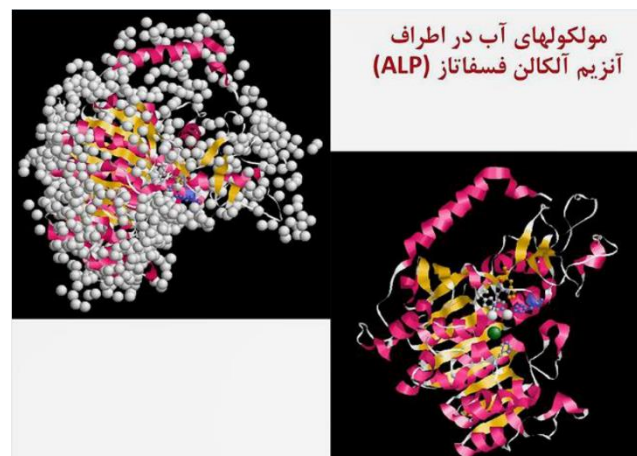
این مدل حرکت پرشی به کمک مولکول‌های آب برای یون هیدروکسیل نیز می‌تواند رخ دهد.

این نوع حرکت پرشی باعث افزایش قابل توجهی در سرعت انتقال پروتون یا هیدروکسیل از نقطه‌ای به نقطه دیگر می‌شود. به همین دلیل، حتی در یک محلول، سرعت جابجایی پروتون و هیدروکسیل در مقایسه با سایر یون‌ها بسیار بیشتر است.

در پرش پروتون، یک پروتون به آب متصل شده و یون هیدرونیوم (H_3O^+) تشکیل می‌دهد. سپس به دلیل ارتباط نزدیک مولکول‌های آب از طریق پیوند هیدروژنی، یون هیدروژن متصل به یک مولکول آب به مولکول دیگر منتقل می‌شود. مولکول‌های آب مسیری برای انتقال سریع یون هیدرونیوم ایجاد می‌کنند.



آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) آنزیمی است که وجود آب باعث عملکرد بهتر و پایداری آن می‌شود.

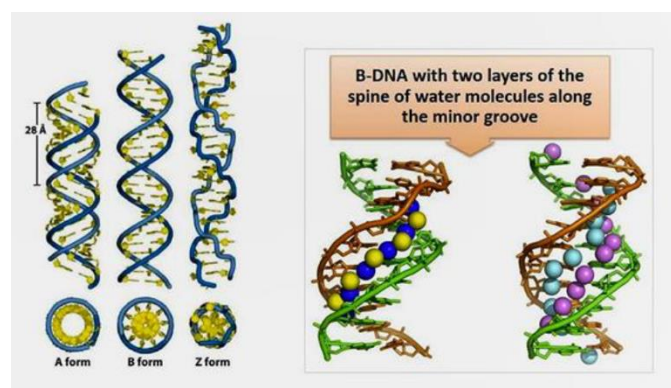


(یادداشت علمی خارج امتحان: ALP آنزیمی است که فسفات را از مولکول‌های مختلف جدا می‌کند. در بالینی، سطح ALP خون برای تشخیص بیماری‌های کبدی، استخوانی و صفراوی استفاده می‌شود.)

انواع ساختارهای DNA

DNA در سلول‌ها به سه شکل دیده می‌شود:

- ❖ فرم A: هنگام رونویسی یا کاهش رطوبت دیده می‌شود.
- ❖ فرم B: پایدارترین و رایج‌ترین شکل مولکول DNA است که وجود مولکول آب در شیارهای آن موجب پایداری‌اش می‌شود.
- ❖ فرم Z: هنگام تکرار زیاد بازهای آلی گوانین و سیتوزین در نوکلئوتیدهای DNA دیده می‌شود.



حل شدن گازهای نامحلول در آب

گازهای نامحلول در آب به مقدار ناچیزی حل می‌شوند، اما در خون به دو روش اصلی حمل می‌شوند:

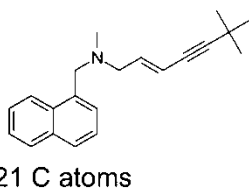
- ۱- حمل اکسیژن: اکثراً به صورت متصل به هموگلوبین.
 - ۲- حمل دی‌اکسید کربن: عمدتاً به صورت یون بیکربنات (HCO_3^-) و همچنین مقداری به صورت متصل به هموگلوبین.
- تقریباً ۷۰٪ CO_2 به صورت HCO_3^- ، ۲۰٪ به صورت متصل به هموگلوبین (Carbaminohemoglobin) و تنها ۱۰٪ به صورت محلول در پلاسما حمل می‌شود.

تأثیر گروه‌های عاملی بر برهم‌کنش مواد با آب

در طبیعت یکی از راهکارهای آب‌دوست کردن مواد آب‌گریز، افزودن گروه‌های عاملی به آن‌هاست. وجود ترکیبات عاملی در یک مولکول زیستی موجب افزایش حلالیت آن و در نهایت آب‌دوستی آن می‌شود. برای درک ساده‌تر طبق جدول زیر: اگر یک دارو تنها یک گروه عاملی دارد - مثلاً یک OH - می‌تواند ۵ تا ۶ کربن را حل کند. یک گروه آمینی نهایتاً می‌تواند ۷ کربن را حل کند. اگر مولکولی ۲۱ کربن داشته باشد، بخش ناقطبی بر بخش قطبی غلبه کرده و این ماده هیدروفوب خواهد بود.

Water solubilization of functional groups

Functional group	Monofunctional compound	Polyfunctional compound
Alcohol	5-6 carbons	3-4 carbons
Phenol	6-7	3-4
Ether	4-5	2
Aldehyde	4-5	2
Ketone	5-6	2
Amine	6-7	3
Carboxylic acid	5-6	3
Ester	6	3
Amide	6	2-3



Tertiary amine Solubility = 6-7 C atoms
Neutral form = insoluble

مثال: شکل داخل تصویر در آب محلول است یا نامحلول؟ مولکول داخل تصویر تنها یک گروه آمینی دارد بنابراین تأثیر گروه آمین بر آن در حد غلبه به ناقطبی بودن ۶-۷ کربن است و مولکول ۲۱ کربن دارد پس نامحلول خواهد بود.

۳- حل کردن مواد در خود:

Solvent: حلال

Solute: ماده‌ای که در حلال افتاده (چه محلول باشد و چه نامحلول)

قانون اصلی حلالیت: شبیه، شبیه را در خود حل می‌کند؛ یعنی مواد قطبی در حلال‌های قطبی و مواد ناقطبی در حلال‌های ناقطبی حل می‌شوند.

برای حل شدن یک ماده در حلال باید نیروی بین مولکول‌های آن ماده و حلال از میانگین نیروی بین مولکول‌های همان ماده و حلال بیشتر باشد.

توانایی حل شدن مواد در آب

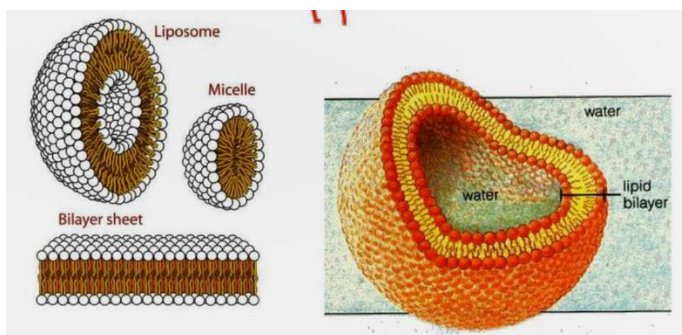
به موادی که در آب حل می‌شوند آب‌دوست (هیدروفیل) و به موادی که در آن حل نمی‌شوند آب‌گریز (هیدروفوب) گفته می‌شود. مواد آب‌دوست با دو مکانیسم اصلی در آب حل می‌شوند:

۱- مواد قطبی یا دارای قابلیت تشکیل پیوند هیدروژنی: مواد قطبی به دلیل وجود بار جزئی جذب مولکول‌های آب با بار جزئی متفاوت با آن‌ها شده و به کمک این نیرو بر پیوندهای بین مولکولی خود غلبه می‌کنند و در آب حل می‌شوند. آمین‌ها، کتون‌ها، الکل‌ها، آلدئیدها و دیگر گروه‌های عاملی با توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی با آب به این روش حل می‌شوند.

پیوند هیدروژنی منشأ یکسانی با پیوند تشکیل شده بین سایر مواد قطبی با آب دارد (الکترواستاتیک)، اما به دلیل خاصیت الکترونگاتیوی بالای عناصر شرکت‌کننده در آن (N، O، F) پیوندی قوی‌تر ایجاد می‌کند.

۲- یونیزه شدن: ترکیبات یونی مثل برخی اسیدها و بازها و نمک با ورود به آب به کاتیون و آنیون‌های خود تبدیل شده و توسط مولکول‌های آب، آب پوشیده می‌شوند.

در طبیعت برای آب‌دوست کردن مواد راهکارهایی وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها افزودن گروه‌های عاملی به مواد آب‌گریز است.



ساختار Liposome و Micelle

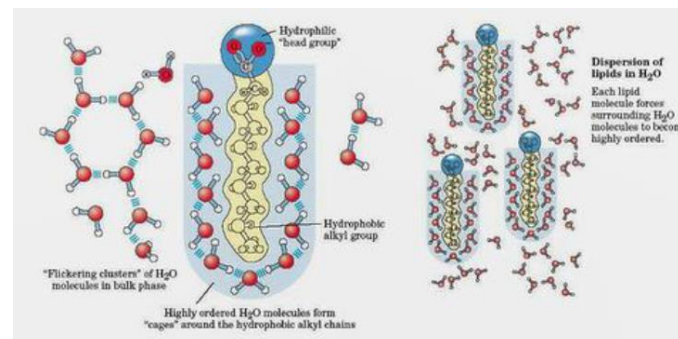
مولکول‌های فسفولیپید دو زنجیره هیدروکربنی طویل دارند که در یکی از آن‌ها پیوند دوگانه به صورت سیس وجود دارد. این پیوند باعث ایجاد خمیدگی می‌شود تا مولکول‌های فسفولیپید به صورت کامل در هم فرو نروند و اجازه تبادل و جابه‌جایی مواد را در غشا بدهند.

پیوند سیس: هیدروژن‌ها در یک سمت از پیوند دوگانه قرار گرفته و موجب خم شدن زنجیره کربنی می‌شوند.

پیوند ترانس: هیدروژن‌ها به صورت مقابل هم قرار می‌گیرند و زنجیره صاف می‌شود.

ترکیبات آمفی‌پاتیک و ساختارهای لیپیدی

ترکیبات آمفی‌پاتیک: ترکیباتی که هم‌زمان دارای دو بخش آب‌دوست و آب‌گریز هستند **Amphipathic** یا **Amphiphilic** نام‌گذاری می‌شوند.



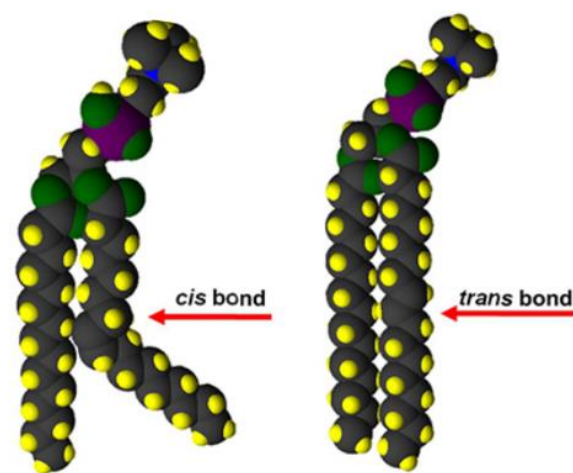
نیروی هیدروفوبی: وقتی یک ترکیب آمفی‌پاتیک وارد آب می‌شود، بخش آب‌دوست آن تمایل به نزدیک شدن به مولکول‌های آب را دارد، اما بخش آب‌گریز تمایل به دور شدن از آب دارد. نیروی دافعه‌ی میان آب و بخش‌های آب‌گریز که آن‌ها را وادار می‌کند در کنار یکدیگر قرار بگیرند، «نیروی هیدروفوبی» نامیده می‌شود.

حل شدن اسیدهای چرب در آب

به علت وجود نیروی هیدروفوبی بین بخش آب‌گریز لیپیدها در آب و نیز نیروی بین‌مولکولی بخش آب‌دوست آن با آب، ساختارهای متفاوتی هنگام افزودن این مواد به آب به وجود می‌آید:

ساختار اول - میسل (Micelle): وقتی مولکول‌های چربی در آب قرار می‌گیرند، یک ساختار کروی شکل می‌گیرد؛ سرهای قطبی آب‌دوست به سمت آب و در سطح کره قرار می‌گیرند و دم‌های چرب آب‌گریز درون کره پنهان می‌شوند. اگر این کره از یک تک‌لایه تشکیل شده باشد، به آن میسل می‌گویند. مثال: قطره‌ای از اسیدهای چرب در آب.

ساختار دوم - لیپوزوم (Liposome): در صورت وجود مولکول کافی، اگر ساختار کروی از دو لایه چربی (Bilayer) تشکیل شود، لیپوزوم به وجود می‌آید که شبیه غشای سلول است؛ سرهای قطبی در دو طرف داخل و خارج قرار دارند و هر دو سمت با مایع قطبی پر شده است.



یونیزاسیون آب و اسید و باز

در واحد زمان تعداد اندکی از مولکول‌های آب به یون‌های هیدرونیوم (H_3O^+) و هیدروکسید (OH^-) یونیزه می‌شوند. این واکنش دارای واحدی به نام ثابت تعادل (K_e) است که آن را ثابت تعادل آب (K_w) نیز می‌گویند.

آمفوتر به موادی گفته می‌شود که هم می‌توانند اسید باشند هم باز، یعنی هم پروتون بدهند هم بگیرند. آب مثال کلاسیک آن است. در بیوشیمی، آمینواسیدها آمفوترند؛ چون هم گروه اسیدی ($-COOH$) دارند هم گروه بازی ($-NH_2$).

از هر صد میلیون مولکول آب تنها ۶ تای آن‌ها به یون‌های هیدروکسید و هیدرونیوم تجزیه می‌شوند.

اسیدها و بازها

اسیدها: موادی هستند که تمایل به از دست دادن یون هیدرونیوم دارند و محلول آبی آن‌ها دارای pH کمتر از ۷ است.

بازها: موادی هستند که تمایل به گرفتن یون هیدرونیوم دارند و محلول آبی آن‌ها دارای pH بیشتر از ۷ است.

با توجه به اینکه در محلول آبی حاصل ضرب غلظت یون هیدرونیوم و هیدروکسید مقداری ثابت است، با افزایش هیدرونیوم، هیدروکسید محلول کمتر می‌شود و بالعکس.

بافر (تامپون) و سیستم‌های بافری

همواره در بدن ترکیبات اسیدی و بازی تولید شده و در محیط آبی بین سلول‌ها پخش می‌شود. برای حفظ کارکرد طبیعی بدن و عدم ایجاد اختلال در کار مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها، لازم است فرایندهایی جریان داشته باشد تا از افزایش و کاهش غیرمعارف pH جلوگیری شود. این فرایندها به کمک موادی به نام بافرها انجام می‌شوند.

هر بافر از دو جزء تشکیل شده است:

۱- اسید ضعیف

۲- نمک همان اسید (باز مزدوج آن)

انتخاب یک اسید ضعیف به عنوان بافر به علت تعادلی بودن واکنش یونش آن است و اساس کار یک بافر همگام با اصل لوشاتلیه است. هر اسید بعد از حل شدن در آب به دو بخش یون هیدرونیوم و نمک اسیدی تبدیل می‌شود. نمک اسیدی تولیدی به دلیل تمایلش به دریافت یون هیدرونیوم دارای خاصیت بازی است و به آن باز مزدوج گفته می‌شود.

مهم‌ترین سیستم‌های بافری عبارتند از:

- ۱- بافر بیکربنات (H_2CO_3/HCO_3^-) - مهم‌ترین بافر بین سلولی و خون/پلازما
- ۲- بافر فسفات ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$) - مهم‌ترین بافر ادرار و مناسب‌ترین بافر از نظر pK_a
- ۳- بافر هموگلوبین - به دلیل فراوانی در خون اهمیت بسیاری دارد.
- ۴- کلسیم کربنات ($CaCO_3$) - مهم‌ترین بافر درون استخوان است.
- ۵- بافر های پروتئینی مهم‌ترین بافر ها در مایع درون سلولی هستند.

The Major Body Buffer Systems		
Site	Buffer System	Comment
ISF Interstitial space fluid	Bicarbonate	For metabolic acids
	Phosphate	Not important because concentration too low
	Protein	Not important because concentration too low
Blood	Bicarbonate	Important for metabolic acids
	Haemoglobin	Important for carbon dioxide
	Plasma protein	Minor buffer
	Phosphate	Concentration too low
ICF Intracellular fluid	Proteins	Important buffer
	Phosphates	Important buffer
Urine	Phosphate	Responsible for most of 'Titratable Acidity'
	Ammonia	Important - formation of NH_4^+
Bone	Ca carbonate	In prolonged metabolic acidosis

بافر ها به ترتیب اولویت نوشته شده اند. (ترتیب اهمیت بافر دارای ارزش امتحانی است).

اساس کار سیستم‌های بافری

یک محلول بافری در بهترین حالت خود دارای غلظت‌های یکسانی از اسید ضعیف یونیزه‌نشده و نمک همان اسید است.

۱- **مقاومت بافر در برابر اسیدی شدن:** با افزودن یک اسید قوی، غلظت یون هیدرونیوم افزایش می‌یابد و طبق اصل لوشاتلیه، واکنش تعادلی در جهت مصرف هیدرونیوم‌ها پیش می‌رود. این واکنش تا زمان مصرف تمام نمک اسیدی ادامه دارد و با تولید مولکول‌های اسید ضعیف یونیزه‌نشده، مانع افزایش هیدرونیوم محلول می‌شود.

۲- **مقاومت بافر در برابر بازی شدن:** با افزودن یک باز قوی، غلظت یون هیدروکسید افزایش و غلظت یون هیدرونیوم کاهش می‌یابد و طبق اصل لوشاتلیه، واکنش تعادلی در جهت تولید یون هیدرونیوم پیش می‌رود. این واکنش تا زمان یونش تقریباً کامل مولکول‌های اسید ضعیف یونیزه‌نشده ادامه دارد.

چرا فعالیت بهینه بافر در برابری غلظت نمک اسیدی و اسید ضعیف است؟ هر چه غلظت اسید ضعیف بیشتر باشد، توانایی خنثی کردن بازها بهتر است؛ و هر چه نمک اسیدی بیشتر باشد، توانایی خنثی کردن اسیدها بهتر است. برای انجام وظیفه بافر - که حفظ pH در محدوده‌ای متعارف و مقاومت هم در برابر اسید و هم در برابر باز است - لازم است توانایی خنثی کردن اسید و باز به یک اندازه باشد.

علاوه بر بافرهای اسیدی، بافرهای بازی نیز وجود دارند که عملکردی کاملاً مشابه بافرهای اسیدی دارند و نسبت به بافر های اسیدی کمتر رایج هستند.

در زمان برابر بودن غلظت اسید و نمک اسیدی واکنش به افزایش و کاهش pH بیشترین سرعت واکنش را دارد.

بازه عملکرد محلول بافری

برای عملکرد خوب یک بافر باید دو جزء آن (اسید ضعیف و نمک اسیدی) هر کدام حداقل ۱۰ درصد دیگری حضور داشته باشند.

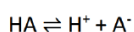
اگر نسبت یکی از دو جزء از ۱۰ درصد دیگری کمتر شود، بافر ظرفیت بافری خود را از دست می‌دهد. یعنی دیگر نمی‌تواند در برابر تغییرات pH مقاومت کند و با اضافه شدن مقدار کمی اسید یا باز، pH به شدت تغییر می‌کند. به عبارت ساده‌تر، یکی از دو جزء تمام شده و سیستم دیگر بافر نیست.

دو سر این بازه را می‌توان به کمک معادله هندرسون-هسلباخ به دست آورد.

معادله هندرسون-هسلباخ

این معادله نگارشی دیگر از معادله محاسبه ثابت تعادلی اسید است که امکان محاسبه pH محلول را به کمک نسبت غلظت نمک مزدوج و اسید ضعیف اولیه می‌دهد.

1. اسید ضعیف HA به شکل زیر یونیزه می‌شود:



2. ثابت تعادل این تفکیک را به طریق زیر می‌نویسند:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

3. با ضرب صورت و مخرج طرفین معادله در هم خواهیم داشت:

$$[H^+][A^-] = K_a [HA]$$

4. دو طرف را بر $[A^-]$ تقسیم میکنیم:

$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}$$

5. از طرفین لگاریتم می‌گیریم و طرفین را در 1- ضرب میکنیم:

$$-\log [H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]} \Rightarrow pH = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

6. در نهایت با معکوس کردن عبارت آخر داریم:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

تیتراسیون

pK_a معیاری است برای سنجش قدرت یک اسید. از فرمول زیر به دست می‌آید:

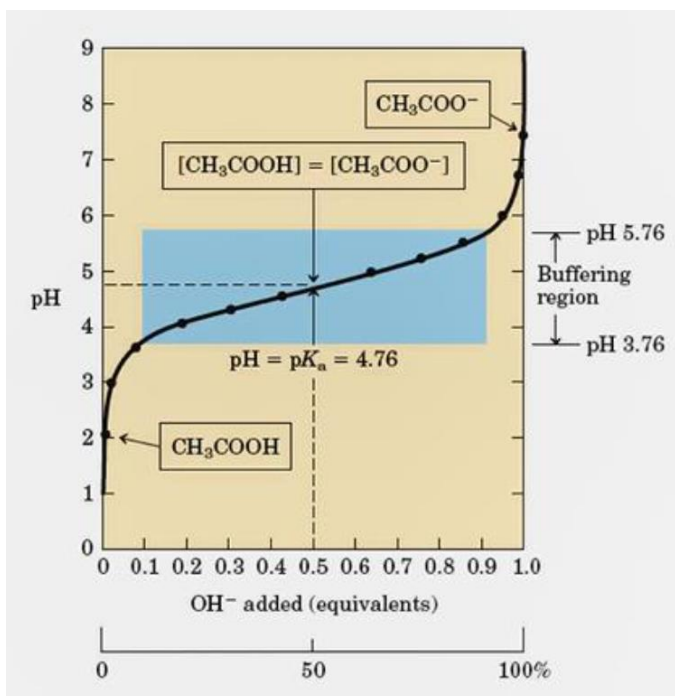
$$pK_a = -\log K_a$$

که K_a ثابت تعادل یونش اسید است.

هرچه pK_a کمتر باشد، اسید قوی‌تر است، چون راحت‌تر پروتون از دست می‌دهد. مثلاً pK_a اسید کلریدریک منفی است، در حالی که اسید استیک pK_a حدود 4.75 دارد، پس اسید استیک خیلی ضعیف‌تر است.

رسم منحنی تیتراسیون

اگر مقدار حجم یا غلظت NaOH افزوده شده را در هر مرحله یادداشت کنیم و در مقابل pH در یک نمودار قرار دهیم، منحنی تیتراسیون به دست می آید. برای اندازه گیری pH در هر مرحله می توان هم از روش محاسباتی و هم از دستگاه pH متر استفاده کرد.

 K_a and pK_a values of some common acids (25°C)

No.	Acid	K_a	pK_a
1	Hydroiodic acid (HI)	3.16×10^9	-9.5
2	Hydrobromic acid (HBr)	1.0×10^9	-9
3	Hydrochloric acid (HCl)	1.0×10^4	-6
4	Sulfuric acid (H_2SO_4)	1.0×10^3	-3
5	Hydronium ion (H_3O^+)	55	-1.74
6	Nitric acid (HNO_3)	28.2	-1.45
7	Trifluoroacetic acid (CF_3COOH)	5.62×10^{-1}	0.25
8	Oxalic acid ($HOOC-COOH$)	5.37×10^{-2}	1.27
9	Acetic acid (CH_3COOH)	1.75×10^{-5}	4.76

مقادیر pH و pK_a برای چند اسید معروف

محاسبه pH بازه عملکردی بافر

pH حداکثری مقاومت بافر: وقتی اسید ضعیف به بیشترین میزان خود برای عملکرد صحیح بافر یعنی ۱۰ درصد نمک اسیدی رسیده باشد.
 pH حداقلی مقاومت بافر: وقتی نمک اسیدی به بیشترین میزان خود برای عملکرد صحیح بافر یعنی ۱۰ درصد اسید ضعیف رسیده باشد.
 pH بهینه مقاومت بافر: وقتی نمک اسیدی و اسید ضعیف مقدار برابری داشته باشند.

$$pH = pK_a \pm 1$$

بافرها از تغییرات pH جلوگیری نمی کنند - طبق اصل لوشاتلیه، تعادل تا جبران حداکثری ادامه پیدا می کند، اما هیچ وقت به مقدار اولیه باز نمی گردد.

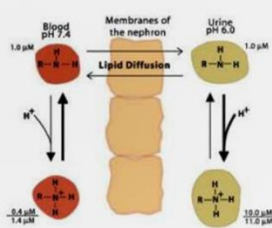
افزودن تدریجی یک باز قوی (مثلاً NaOH) به یک اسید ضعیف یا برعکس، و ثبت تغییرات pH را تیتراسیون می گویند.

اکی والان (Equivalents) واحدی است برای بیان مقدار یک ماده بر اساس ظرفیت واکنشی آن، نه جرم آن.
 یک اکی والان از یک ماده برابر است با مقداری که - در اسید و باز - یک مول پروتون (H^+) می دهد یا می گیرد.
 مثلاً اسید سولفوریک (H_2SO_4) دو پروتون دارد، پس یک مول آن دو اکی والان است. به همین دلیل اکی والان در مقایسه با مول، ظرفیت واقعی واکنش را بهتر نشان می دهد.
 در شکل بالا نیم اکی والان یون هیدروکسید همان نصف غلظت اسید است.

در نقطه میانی نمودار تیتراسیون، غلظت باز افزوده شده به اندازه نیمی از غلظت اسید ضعیف است؛ بنابراین، غلظت برابری از اسید ضعیف و نمک اسیدی در محلول وجود دارد که این اتفاق موجب تشکیل یک سامانه بافری می شود و علت شیب کم نمودار در این منطقه است.

Cell membrane and drugs

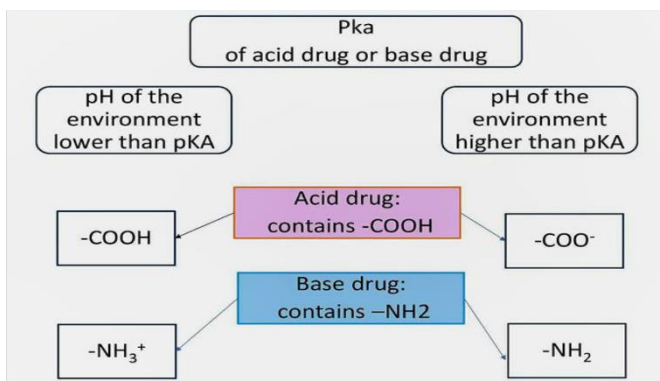
- Bilayer of amphipathic lipids with the hydrophobic chains pointing inwards and the hydrophilic heads pointing outwards.
- like dissolves like**, thus charged (ionized) molecules will have a difficult time crossing this bilayer with uncharged (non-ionized) molecules crossing more easily.
- Urine pH
- tends to be acidic but pH ranges from 4.6 - 8.



تعیین یونیزه شدن یا نشدن داروها به کمک مقایسه pK_a و pH محیط انجام می شود:

۱- برای داروهای اسیدی: در محیطی که pH بیشتر از pK_a دارو باشد، طبق معادله هندرسون-هسلباخ دارو به نمک اسیدی تبدیل می شود و از اسید خنثی آن کمتر می شود، در نتیجه جذب سخت تر انجام می شود. در محیطی که pH کمتر از pK_a باشد، دارو به صورت خنثی بیشتر است و جذب راحت تر می باشد (در تصویر زیر فرض شده داروهای اسیدی دارای گروه کربوکسیل هستند).

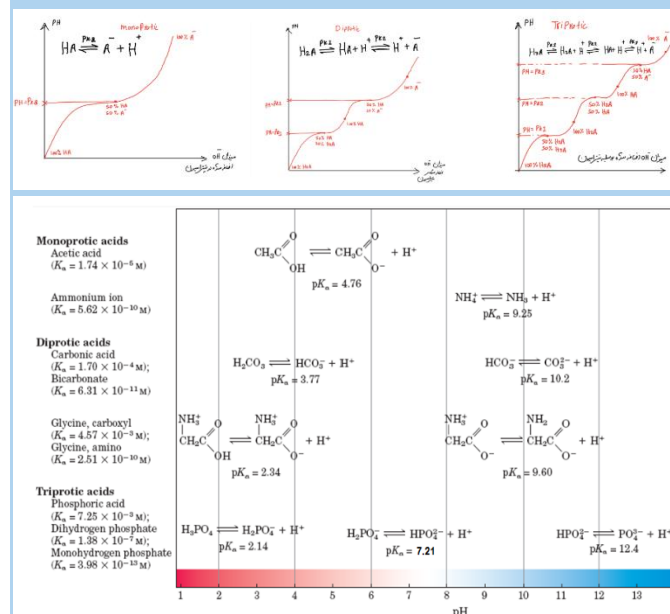
۲- برای داروهای بازی: برعکس اسیدها عمل می کنیم. اگر pH محیط بیشتر از pK_a یک باز باشد، باز خنثی بیشتر بوده و جذب بیشتر است؛ اما اگر pH محیط کمتر از pK_a باشد، باز بیشتر به صورت یونیزه در محیط خواهد بود و جذب سخت تر انجام می شود. (در تصویر زیر فرض شده داروهای بازی دارای گروه آمینی هستند).



اگر اسید بتواند یک هیدرونیوم آزاد کند، به آن مونوپروتیک اسید می گوئیم؛ مانند هیدروکلریک اسید. نمودار تیتراسیون این اسیدها یک منطقه ی بفری دارد.

اگر اسید بتواند دو یون هیدرونیوم آزاد کند، به آن دی پروتیک اسید می گویند؛ مانند سولفوریک اسید. در این اسیدها، ابتدا تمام مولکول ها یک یون هیدرونیوم آزاد و سپس همه هیدرونیوم دوم را آزاد می کنند. نمودار تیتراسیون این اسید ها دو منطقه ی بفری دارد.

اگر اسید سه یون هیدرونیوم آزاد کند، به همین منوال و با توالی بالا به آن تری پروتیک اسید می گویند؛ مانند فسفریک اسید. نمودار تیتراسیون این اسید ها سه منطقه ی بفری دارد.



مثلاً فسفات در یکی از نواحی بفری خود، یعنی از 5.8 تا 7.8، می تواند برای خون بافر باشد، چون pH خون حدود 7.4 است و در این بازه قرار می گیرد.

جذب داروها در بدن انسان

داروها در حالت خنثی خود بیشترین جذب را دارند؛ بنابراین در محیطی از بدن که یونش پیدا نمی کنند، بیشترین جذب آن ها رخ می دهد. غشای سلولی در بدن انسان دارای دماهای آب گریز در مرکز خود است؛ بنابراین یون های آب پوشیده که قطبی هستند، توانایی رد شدن از بین محیط ناقطبی و آب گریز بین دو لایه فسفولیپیدی را ندارند.

$pK_a > pH$: به صورت غیریونیزه باقی می ماند (H^+ می گیرد). در واقع محیط اسیدی است و دارو جذب می شود.

داروهای اسیدی

$pK_a < pH$: به صورت یونیزه (آنیونی) درمی آید (H^+ از دست می دهد). در واقع محیط بازی است و دارو جذب درستی ندارد.

$pK_a > pH$: به صورت یونیزه (کاتیونی) درمی آید؛ در واقع محیط اسیدی است و دارو جذب درستی ندارد.

داروهای بازی

$pK_a < pH$: به صورت غیریونیزه باقی می ماند؛ در واقع محیط بازی است و دارو جذب می شود.

وقتی که $pH = pK_a$ باشد و حداکثر ظرفیت بافری را شاهد هستیم، نیمی از دارو جذب می گردد و نیمی از آن یونیزه می شود.